

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

(11) N° de publication :
à utiliser que pour les commandes de reproduction

2 633 933

(21) N° d'enregistrement national :

89 09180

(51) Int Cl^e : C 09 K 3/30.

(12)

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

(22) Date de dépôt : 7 juillet 1989.

(71) Demandeur(s) : EGIS GYOGYSZERGYAR. — HU.

(30) Priorité : HU. 8 juillet 1988, n° 3585/88.

(43) Date de la mise à disposition du public de la demande : BOPI « Brevets » n° 2 du 12 janvier 1990.

(72) Inventeur(s) : Margit Nagy; József Kenderfi; Frigyes Gorgényi; Margit Csorgó; Lídia Fedina; Antal Mosonyi; Sandor Vajas; Attila Mándi.

(50) Références à d'autres documents nationaux apparentés :

(73) Titulaire(s) :

(74) Mandataire(s) : Cabinet Orès.

(54) Composition pour aérosols contenant la nitroglycérine comme ingrédient actif.

(57) La présente invention concerne une composition pour aérosols exempté de gaz propulseur, contenant la nitroglycérine comme ingrédient actif.

La composition selon l'invention se compose de :

0,1 à 4 % en poids de nitroglycérine,

51 à 90 % en poids d'un alcool aliphatique en C₂-4 (composant A),

10 à 49 % en poids d'un polyalcoylèneglycol comportant 2 ou 3 atomes dans la portion alcoylène (composant B₁) et/ou d'un alcool en C₂₋₈, comportant deux ou trois groupes hydroxyle (composant B₂).

A1
I éventuellement conjointement avec un ou plusieurs véhicules et/ou diluants pharmaceutiquement acceptables.

COMPOSITION POUR AEROSOLS CONTENANT LA NITROGLYCERINE COMME INGREDIENT ACTIF

La présente invention concerne des compositions pharmaceutiques contenant la nitroglycérine comme ingrédient actif.

05 Les compositions pharmaceutiques contenant la nitroglycérine comme ingrédient actif ont été utilisées en tant qu'agents anti-angineux dans la pratique thérapeutique depuis près d'un siècle.

Dans le mémoire descriptif du brevet anglais N° 970.027, on décrit des compositions pour aérosols contenant la nitroglycérine comme substance active. Selon ce descriptif, on ne peut obtenir un effet rapide (en 30 secondes) que par injection intraveineuse ou par inhalation dans les poumons, c'est-à-dire par absorption pulmonaire. Ledit descriptif conseille expressément à l'homme de l'art de ne pas utiliser la composition par voie sublinguale, car ce type d'utilisation est considéré comme obscur, incontrôlable et invérifiable, et en outre plus lent pour l'obtention de l'effet désiré. Dans ce descriptif de brevet anglais, on considère l'application d'un gaz propulseur nécessaire d'une manière indispensable en vue de délivrer la nitroglycérine aux parties de l'organisme désirées, à savoir aux alvéoles, et 10 on prescrit par conséquent les limites convenables de la pression du gaz propulseur. De plus, la composition comprend des glycols (par exemple du propylène glycol, du diéthylène glycol et autres) en tant qu'agents désensibilisants. En outre, on ajoute à la composition 5 à 50% en poids d'alcools inférieurs afin d'assurer l'homogénéité du système, 15 du fait que les glycols utilisés comme agents désensibilisants ne se dissolvent pas dans les gaz propulseurs se trouvant sous forme liquide, et que par conséquent l'alcool assure la phase liquide homogène.

Selon la demande de brevet de la R.F.A. publiée (DOS) N° 3.246.081, la teneur en gaz propulseur du liquide à pulvériser ou 20 spray à base de nitroglycérine est augmentée jusqu'à 60 à 95 % en poids,

2

en accroissant ainsi la biodisponibilité de la nitroglycérine. Selon les tableaux et les courbes divulgués dans ce document, l'augmentation de la teneur en gaz propulseur à la valeur élevée précitée accroît la concentration plasmatique et facilite l'établissement du niveau plasmatique correspondant à l'effet thérapeutique approprié dans un intervalle de temps plus court.

Toutefois, les compositions à pulvériser à base de nitroglycérine comprenant un gaz propulseur présentent divers inconvénients.

Il est bien connu que les alcanes inférieurs halogénés utilisés comme gaz propulseur, sont nocifs pour l'environnement. On admet qu'il existe une relation entre la diminution dangereuse de la teneur en ozone de la couche supérieure de l'air et l'utilisation de grandes quantités d'hydrocarbures fluoro-chlorés, et en conséquence l'application des gaz propulseurs à base d'hydrocarbures aliphatiques fluoro-chlorés est limitée dans de plus en plus de pays.

Un autre inconvénient des gaz propulseurs est que les gaz sous forme liquide présentent un effet réfrigérant. Un effet réfrigérant particulièrement intense est présenté par le "FREON 12" (nom de marque du dichloro-difluorométhane) qui est l'un des constituants du mélange de gaz propulseurs le plus largement utilisé, du fait que ce constituant a le point d'ébullition le plus bas parmi les gaz propulseurs courants.

Une propriété désavantageuse supplémentaire des gaz propulseurs sous forme liquide, dans le domaine thérapeutique, est l'effet desséchant. Le dessèchement de la membrane muqueuse est en toutes circonstances défavorable, mais il est particulièrement défavorable lorsqu'on utilise des compositions de nitroglycérine, car la bouche devient sèche en cas d'attaques angineuses, à savoir qu'il ne se forme qu'une petite quantité de salive.

Dans la "Rote Liste" publiée en 1967, on décrit des com-

- positions de nitroglycérine comprenant des véhicules huileux gras.
- Selon les compositions de cette liste, on utilise à cet effet des triglycérides d'acides gras, de préférence saturés, en C_{8-12} (Mygliol^R), mais l'huile de paraffine et des huiles naturelles de basse viscosité sont
- 05 également appliquées. D'après la technique /demande de brevet de la R.F.A. publiée (DOS) N° 3.246.081/, ces compositions n'assurent pas d'une manière convenable la libération rapide de l'ingrédient actif: d'une part, le niveau plasmatique est bas, d'autre part, la valeur de pointe est atteinte en une période assez longue (environ 4 à 5 minutes).
- 10 Un autre désavantage consiste en ce qu'il faut introduire un conservateur dans la composition afin d'inhiber la décomposition et l'oxydation des ingrédients et d'éviter que la composition ne rancisse, à savoir que l'on est tenu d'utiliser dans la composition, un excipient supplémentaire qui ne contribue pas à l'effet thérapeutique désiré.
- 15 Le but de l'invention est d'éliminer les inconvénients des compositions communes et de permettre de disposer de compositions pharmaceutiques contenant la nitroglycérine comme ingrédient actif sans l'utilisation de gaz propulseurs et d'autoriser l'obtention du niveau sanguin et de l'effet pharmacodynamique appropriés dans un temps court.
- 20 L'invention est basée sur la reconnaissance que si l'on mélange la nitroglycérine avec un alcool aliphatique en C_{2-4} (composant A) et avec un polyalcoyleneglycol comportant 2 ou 3 atomes de carbone dans la portion alcoylène (composant B₁) et/ou un alcool en C_{2-8} comportant deux ou trois groupes hydroxyle (composant B₂) dans les proportions
- 25 indiquées ci-après, on peut préparer une composition exempte de gaz propulseur qui, lorsqu'elle est administrée principalement par voie translinguale, sublinguale ou buccale (c'est-à-dire à travers la membrane muqueuse de la bouche) dans l'organisme, produit un niveau sanguin de nitroglycérine élevé en un temps court en raison de ses propriétés biochimiques et biologiques, en étant par conséquent particulièrem-

ment convenable pour l'élimination de la douleur enginuse survenant lors des attaques d'angine de poitrine.

Ainsi, l'objet de l'invention est une composition pour aérosols contenant la nitroglycérine comme ingrédient actif et ne renfermant pas de gaz propulseur, ladite composition comprenant 05 0,1 à 4 % en poids de nitroglycérine, 51 à 96 % en poids d'un alcool aliphatique en C_{2-4} (composant A), 10 à 49 % en poids d'un polyalcoylèneglycol comportant 2 ou 3 atomes dans la portion alcoylène (composant B_1) et/ou 10 d'un alcool en C_{2-8} comportant deux ou trois groupes hydroxyle (composant B_2) éventuellement conjointement avec un ou plusieurs véhicules et/ou diluants pharmaceutiquement acceptables.

On prépare la composition de l'invention en mélangeant 15 les constituants dans un ordre quelconque et en remplissant des flacons avec le mélange obtenu.

On peut administrer de préférence les compositions de nitroglycérine de l'invention par voie sublinguale, mais elles sont également convenable pour une utilisation translinguale ou buccale, 20 et en outre pour une application par voie externe (transcutanée).

Les compositions de l'invention comprennent de préférence 0,5 à 2,0 % en poids, encore davantage préférablement 0,8 à 1,0% en poids, de nitroglycérine. La teneur des compositions en composant A s'élève de préférence à 55 - 85 % en poids. Les compositions comprennent de préférence 15 à 45 % en poids de composants B_1 et/ou B_2 .

Les compositions selon l'invention comprennent l'alcool éthylique, l'alcool n-propyle, l'alcool i-propyle ou l'alcool butylique linéaire ou ramifié, de préférence l'alcool éthylique, en tant que composant A.

30 Les compositions comprennent un polyéthylène glycol et/ou

un polypropylène glycol d'un poids moléculaire moyen de 200 à 4000, ou le mélange de ceux-ci, en tant que composant B₁. On peut utiliser de préférence des polyéthylène glycols disponibles sur le marché sous le nom de Carbowax^R, en particulier le Carbowax 300 d'un poids moléculaire de 300.

Les compositions de l'invention peuvent comprendre des alcools en C₂₋₈ ayant deux ou trois groupes hydroxyle, de préférence le glycérol, du propylène glycol ou du butylène glycol, comme composant B₂.

En plus de la nitroglycérine et du composant A, les compositions de l'invention comprennent le composant B₁ ou le composant B₂ ou les composants B₁ et B₂.

La composition préférée selon l'invention comprend 0,8 à 1,0 % en poids de nitroglycérine, 55 à 85 % en poids d'alcool éthylique et 15 à 45 % en poids de polyéthylène glycol, de propylène glycol et/ou de butylène glycol.

On peut ajouter aux compositions de l'invention d'autres additifs courants. On peut ainsi utiliser, par exemple, des agents parfumants ou agents de sapidité (par exemple, des agents sucrants tels que le sorbitol, la saccharine, le saccharinate de sodium et autres) et/ou des substances aromatisantes (par exemple le menthol, l'essence de menthe poivrée, la vanilline, l'essence d'anis, l'essence de citron, et autres) et/ou des antioxydants ou des agents protecteurs contre la lumière (par exemple dans le cas de flacons aérosols transparents) et/ou des polymères filmogènes. Les polymères filmogènes servent à fixer la composition sur la peau, à inhiber ou diminuer la liquéfaction de la composition sur la peau si l'on utilise la composition par voie transcutanée, tandis que dans le cas de compositions administrées par la bouche, ils diminuent la finesse de la pulvérisation, l'angle de pulvérisation et par suite l'étalement par augmentation de la viscosité de

la composition, lesdits polymères filmogènes empêchant ainsi que l'on n'avale la composition. Comme polymère filmogène, on peut utiliser la polyvinyl pyrrolidone, la carboxyméthylcellulose, l'hydroxypropyl méthyl cellulose, la méthyl cellulose, l'éthyl cellulose, l'acide alginique, 05 un ester de propylèneglycol, l'alcool polyvinyle, un polymère carboxyvinyle et autres.

On peut préparer la composition d'une manière connue en soi dans l'industrie pharmaceutique. Selon un mode de mise en oeuvre préféré, on dissout la nitroglycérine dans le composant A. On peut effectuer 10 l'opération à une température de 20°C ou à des températures quelque peu inférieures. Puis, on ajoute le composant B₁ et/ou le composant B₂, et ensuite on adjoint au mélange les autres additifs. On filtre la solution ainsi obtenue (par exemple, à travers un sac filtrant, une feuille filtrante, un filtre en verre ou une bougie filtrante), puis 15 on en remplit des flacons aérosols. Les flacons peuvent être constitués en métal, verre, verre revêtu ou en matière plastique convenable.

On peut également procéder en dissolvant la nitroglycérine dans le composant B₁ et/ou le composant B₂ et en mélangeant avec le composant alcool, la solution ainsi obtenue.

20 Selon un autre mode de mise en oeuvre du procédé de l'invention, on mélange le composant A avec le composant B₁ et/ou le composant B₂, et on dissout la nitroglycérine dans le mélange ainsi obtenu. La filtration et le remplissage à l'aide de la solution peuvent être effectués comme décrit ci-dessus.

25 Selon encore un autre mode de mise en oeuvre du procédé de l'invention, on peut faire adsorber la nitroglycérine sur une substance pharmaceutiquement acceptable ayant une surface spécifique convenable (par exemple, le lactose) et on peut l'utiliser sous cette forme. Dans ce cas, on fait passer en solution la nitroglycérine avec le 30 ou les composants utilisés pour préparer la solution à partir du véhi-

cule et on élimine de la solution par filtration, les parties insolubles du véhicule (par exemple, le lactose).

On remplit avec les compositions de l'invention des flacons munis d'un équipement doseur approprié (par exemple une valve ou une pompe ou insufflateur). Une dose pèse 20 à 300 mg, de préférence 40 à 100 mg. Une dose comprend généralement 0,1 à 12 mg, de préférence 0,3 à 0,6 mg, de nitroglycérine.

Les avantages de la composition pharmaceutique de l'invention, convenable pour l'administration par voie transcutanée ou par voie buccale et étant exempte de gaz propulseurs, sont les suivants:

- elle est dépourvue d'un gaz propulseur, et par conséquent elle n'est pas nuisible pour l'environnement;
- la solution alcoolique ayant une concentration en alcool élevée - par opposition avec les véhicules huileux gras - est directement miscible avec la salive, ce qui a pour résultat une adsorption meilleure et plus rapide de l'ingrédient actif;
- la concentration en alcool élevée entraîne une hyperémie locale qui conduit également à une résorption meilleure et plus rapide;
- elle peut être aisément parfumée et dosée de manière précise.

Les propriétés favorables des compositions de l'invention sont vérifiées par des tests cliniques et des tests de niveau sanguin qui concordent d'une manière satisfaisante avec les tests cliniques.

1. Tests de niveau sanguin

On détermine la concentration plasmatique d'échantillons sanguins prélevés chez des patients, 1, 2, 5, 10 et 15 minutes après l'administration d'une dose.

On détermine la teneur en nitroglycérine du plasma par chromatographie liquide à haute pression (HPLC), en utilisant le dinitrate d'isosorbide comme étalon interne.

On utilise dans le test les compositions suivantes:

- A: la solution selon l'Exemple 1 de la présente invention,
 B: un atomisat de nitroglycérine préparé selon l'Exemple 1 de la demande de brevet de la R.F.A. publiée sous le N° 3.246.841, précitée,
 C: une composition de nitroglycérine, disponible sur le marché, comprenant 0,9 % en poids de nitroglycérine, 27 % en poids d'huile neutre, 12,4 % en poids de paraffine liquide, 2,2 % en poids d'éther, 0,5% en poids d'un additif parfumant et 57 % en poids d'un gaz propulseur.

Les résultats sont rassemblés dans le Tableau I.

Tableau I

10

	Temps (en minutes)	Niveau plasmatique (ng/ml)		
		A	B	C
	1	3,4	0,39	0
	2	3,9	0,66	0
15	5	4,4	1,88	0,4
	10	3,2	1,99	0,37

Les résultats sont représentés dans un graphique sur la Figure 1, dans laquelle est tracée la courbe de la concentration plasmatique (ng/ml) en fonction du temps (en minutes).

Les résultats précités permettent de vérifier que la composition de l'invention assure le niveau de 1 ng/ml nécessaire pour l'élimination efficace des spasmes angineux en 20 à 30 secondes. Ce niveau serait atteint en 2,5 à 3 minutes par l'utilisation de la composition B comprenant un gaz propulseur. Non seulement la concentration plasmatique désirée peut être atteinte en un temps nettement moindre, mais le niveau plasmatique est même nettement plus élevé.

2. Tests cliniques

Les tests cliniques ont été effectués dans 8 hôpitaux et instituts hongrois et l'évaluation des tests a été réalisée à l'aide

de mesures cardiaques (évaluation objective) ainsi que d'après les observations des patients (évaluation subjective),

Sous l'effet de l'atomisat de nitroglycérine exempt de gaz propulseur, préparé suivant l'Exemple 1 de la présente invention, 05 le taux a/H (à savoir la pression diastolique finale estimée dans le ventricule gauche) s'abaisse en 30 secondes à la valeur normale, même en-dessous de 10 %, à partir de la valeur initiale de 17,83 %.

La diminution du taux a/D, qui est dangereusement élevé au début du test, est déjà nette après 30 secondes.

10 Une nette augmentation de l'indice d'amplitude diastolique (DATI) peut déjà être observée après 30 secondes.

Une minute après l'administration de l'atomisat de l'invention, le temps d'éjection du ventricule gauche (LVEI) commence à diminuer significativement.

15 Pendant les tests spécifiques de la fonction ventriculaire, une nette diminution du LDT et de la pression de remplissage du ventricule gauche, calculés, peut être observée en 1 minute.

Sur la base des examens cardiaques, on peut conclure en résumé que l'atomisat de nitroglycérine selon l'invention diminue 20 très rapidement la pression de remplissage du ventricule gauche et la pression systolique finale, dans la plupart des cas en 1 minute. La composition exerce même son activité en 30 secondes et l'effet hémodynamique favorable est maintenu pendant au moins 10 minutes.

Des tests cliniques comparatifs ont été effectués chez 25 173 malades souffrant d'angine de poitrine. On a administré aux malades l'atomisat exempt de gaz propulseur selon l'Exemple 1 et des comprimés sublinguaux de nitroglycérine. La composition de l'invention a exercé son activité en un temps nettement plus court, l'effet a été maintenu pendant environ le même temps que dans le cas du comprimé, et la fréquence des effets secondaires correspondait à celle du comprimé.

10

Selon les expérimentations de la Demanderesse, l'effet de l'atomisat apparaît après 1 minute 24 secondes (valeur moyenne). (La période la plus courte était de 36 secondes, et la période la plus longue était de 3 minutes 2 secondes). Par contre, le comprimé de nitroglycérine a exercé son activité après 4 minutes 2 secondes (valeur moyenne). (La période la plus courte était de 1 minute 32 secondes, tandis que la période la plus longue était de 7 minutes 57 secondes). La plupart des malades ont considéré la composition de nitroglycérine exempte de gaz propulseur selon l'invention meilleure que le comprimé, et ont préféré son utilisation à l'utilisation du comprimé.

L'invention est illustrée avec plus de détails par les exemples non limitatifs suivants.

Exemple 1

On prépare une solution de remplissage ayant la composition suivante:

Constituant	Poids (g)	% en poids
Nitroglycérine	0,08	0,80
Alcool éthylique (à 98%)	7,92	79,20
Propylène glycol	2,00	20,00
Poids total	10,00	100,00

On dissout la nitroglycérine de qualité pharmaceutique dans l'alcool éthylique à une température de 20°C, puis on mélange la solution avec le propylène glycol. On filtre la solution prête sur un filtre millipore en métal en utilisant un feuillet filtrant de 0,22 µm sous vide, puis on en remplit des flacons.

Exemple 2

On prépare une solution de remplissage ayant la composition suivante:

Constituant	11 Poids (g)	% en poids
Nitroglycérine	0,08	0,80
Alcool éthylique (à 98%)	5,50	55,00
Carbowax 300 (polyoxy-		
05 éthylène 300)	4,37	43,70
Polyvinyl pyrrolidone	0,05	0,50
<hr/>		
Poids total	10,00	100,00

On dissout la nitroglycérine de qualité pharmaceutique dans le Carbowax 300 à une température de 20°C, puis on mélange la solution avec la solution de la polyvinylpyrrolidone et de l'alcool éthylique. On filtre la solution ainsi obtenue sur une feuillet de filtre à membrane (millipore) de 0,22 µm, puis on en remplit des flacons pour aérosols.

15 Exemple 3

On prépare une solution de remplissage ayant la composition suivante:

Constituant	Poids (g)	% en poids
Nitroglycérine	0,20	2,00
20 Butylène glycol	1,50	15,00
Substance aromatisante	0,02	0,20
Hydroxypropyl méthyl cellulose	0,02	0,20
Alcool éthylique	.8,16	82,60
25 Poids total	10,00	100,00

On prépare la composition comme suit:

On dissout la nitroglycérine dans l'alcool éthylique et on mélange la solution avec le butylène glycol, puis on dissout l'hydroxypropyl méthyl cellulose dans cette solution. On filtre la solution ainsi obtenue comme décrit dans l'Exemple 1 ou 2. Dans un

12

stade séparé, on dissout la substance aromatisante dans une faible quantité d'alcool éthylique, puis on ajoute cette solution à la solution filtrée. Le remplissage en flacons et la fermeture des flacons sont effectués comme décrit dans les Exemples 1 ou 2.

25

Exemple 4

On prépare une solution de remplissage ayant la composition suivante:

Constituant	Poids (g)	% en poids
Nitroglycérine	0,10	1,00
Alcool éthylique (à 98%)	6,50	65,00
Glycérol	0,50	5,00
Carbowax 300 (polyoxyéthylène 300)	2,70	27,00
Substance aromatisante	0,20	2,00
<hr/>		
Poids total	10,00	100,00

15

On mélange la solution de nitroglycérine en alcool éthylique avec le glycérol et le Carbowax 400. On dissout la substance aromatisante dans une faible quantité d'alcool éthylique et on l'ajoute à la solution filtrée. On effectue la filtration, le remplissage et la fermeture comme décrits ci-dessus.

Exemple 5

On prépare, conformément à l'Exemple 1, une solution de remplissage ayant la composition suivante:

Constituant	Poids (g)	% en poids
Nitroglycérine	0,01	0,10
Alcool éthylique (à 98%)	8,95	89,50
Polyéthylène glycol 400	0,60	6,00
Propylène glycol	0,40	4,00
Substance aromatisante	0,04	0,40
<hr/>		
Poids total	10,00	100,00

2633933

13

Exemple 6

On prépare, conformément à l'Exemple 1, une solution de remplissage ayant la composition suivante:

	Constituant	Poids (g)	% en poids
05	Nitroglycérine	0,40	4,00
	Alcool n-butylque	5,10	51,00
	Polyéthylène glycol 200	4,00	40,00
	Sorbitol	0,45	4,50
	Substance aromatisante	0,05	0,50
10			
	Poids total	10,00	100,00

Exemple 7

On prépare, conformément à l'Exemple 1, une solution de remplissage ayant la composition suivante:

	Constituant	Poids (g)	% en poids
15	Nitroglycérine	0,01	0,10
	Alcool éthylique (à 96%)	9,00	90,00
	Propylène glycol	0,99	9,90
20	Poids total	10,00	100,00

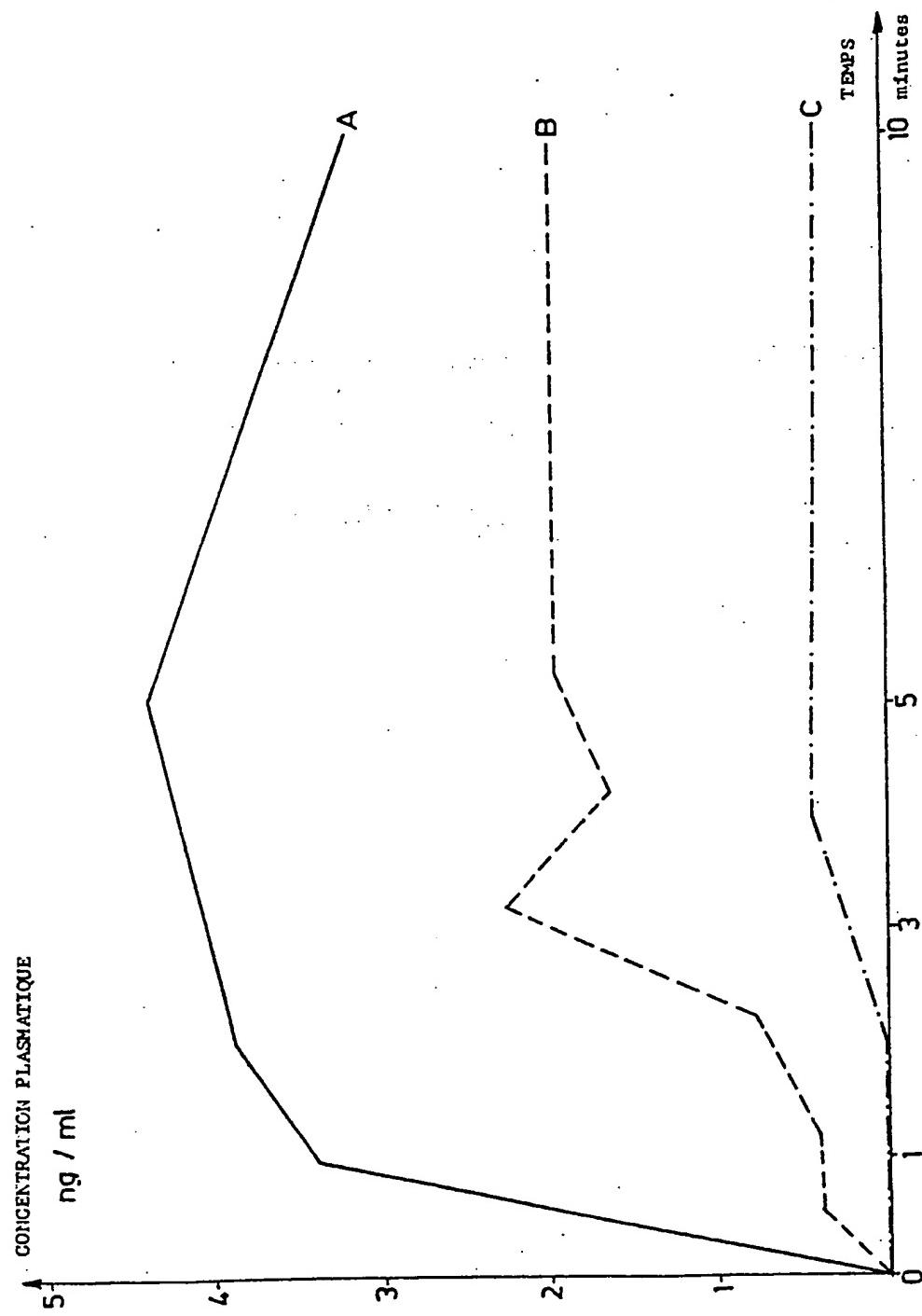
REVENDEICATIONS

1. Composition pour aérosols exempte de gaz propulseur, contenant la nitroglycérine comme ingrédient actif, caractérisée en ce qu'elle comprend
 - 05 0,1 à 4 % en poids de nitroglycérine,
 - 51 à 90 % en poids d'un alcool aliphatique en C₂₋₄ (composant A),
 - 10 à 49 % en poids d'un polyalcoylèneglycol comportant 2 ou 3 atomes dans la portion alcoylène (composant B) et/ou d'un alcool en C₂₋₈¹ comportant deux ou trois groupes hydroxy-¹ le (composant B)²
 - 10 éventuellement conjointement avec un ou plusieurs véhicules et/ou diluants pharmaceutiquement acceptables.
2. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle comprend l'alcool éthylique en tant que composant A.
- 15 3. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle comprend du polyéthylène glycol ou du polypropylène glycol en tant que composant B.¹
4. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle comprend du glycérol, du propylène glycol ou du butylène glycol en tant que composant B.²
- 20 5. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle comprend 0,8 à 1,0 % en poids de nitroglycérine,
55 à 85 % en poids d'alcool éthylique et
25 15 à 45 % en poids de polyéthylène glycol, de propylène glycol et/ou de butylène glycol.
6. Procédé pour la préparation d'une composition pour aérosols exempte de gaz propulseur, contenant la nitroglycérine comme ingrédient actif, caractérisé en ce qu'il consiste à mélanger

15

- 0,1 à 4 % en poids de nitroglycérine,
51 à 90 % en poids d'un alcool aliphatique en C₂₋₄ (composant A),
10 à 49 % en poids d'un polyalcoylèneglycol comportant 2 ou 3 atomes
dans la portion alcoylène (composant B₁) et/ou
05 d'un alcool en C₂₋₈ comportant deux ou trois groupes hydroxy-
le (composant B₂)
éventuellement conjointement avec un ou plusieurs véhicules et/ou dilu-
ants pharmaceutiquement acceptables, dans un ordre quelconque et à ren-
plir des flacons avec la solution ainsi obtenue.
- 10 7. Procédé selon la revendication 6, caractérisé en ce
qu'il comprend l'utilisation de l'alcool éthylique comme composant A.
8. Procédé selon la revendication 6, caractérisé en ce
qu'il comprend l'utilisation d'un polyéthylène glycol ou d'un polypro-
pylène glycol comme composant B₁.
- 15 9. Procédé selon la revendication 6, caractérisé en ce
qu'il comprend l'utilisation du glycérol, d'un propylène glycol ou d'
un butylène glycol comme composant B₂.
10. Procédé selon la revendication 6, caractérisé en
ce qu'il comprend l'utilisation de
- 20 0,8 à 1,0 % en poids de nitroglycérine,
55 à 85 % en poids d'alcool éthylique et
15 à 45 % en poids de polyéthylène glycol, de propylène glycol et/cu
de butylène glycol.

2633933



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.